

ドラベ症候群の検討

分担研究者 今井克美 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 副院長

研究要旨

稀少てんかんレジストリを継続し、ドラベ症候群に関する調査を行った。ドラベ症候群の1-2割は原因不明で、今後は全エクソーム、全ゲノム解析による解明が望まれる。ドラベ症候群治療ガイドラインは年齢にかかわらず一律であるが、発作症状と頻度は年齢によって変化するため、年齢群別に治療方針を変える必要が示唆された。ミダゾラム口腔用液による病院外でのけいれん重積治療は有効かつ安全であり、家族だけでなく施設職員や救急隊員も行えるようになることが望ましい。てんかんの食事療法（てんかん食）に対応できない医療施設が多く、そのために外傷、リハビリ、神経以外の疾患での入院ができない場合があり、てんかん食の知識の普及に努め、対応可能な医療施設を増やす必要がある。

A. 研究目的

- 1) 稀少てんかんレジストリの継続により、稀少てんかんの本邦における実態を明らかにすること
- 2) ドラベ症候群の臨床経過、併存症状、検査所見を検討し、今後の資料に役立てること
- 3) ドラベ症候群におけるてんかん重積に対するミダゾラム口腔溶液の安全性と有用性を検討すること
- 4) てんかんの食事療法（ケトン食など）などの使用実態を調査し、問題点を明らかにすること

B. 研究方法および倫理面への配慮

- 1) 静岡てんかん・神経医療センター受診した稀少てんかんレジストリ該当患者の登録を継続した。
- 2) 稀少てんかんレジストリに登録されたドラベ症候群の臨床情報もしくは静岡てんかん・神経医療センターを受診したドラベ症候群患者の診療録を調査した。

- 3) ドラベ症候群家族会を対象に google form を利用したアンケートで得られた結果を検討した。

- 4) 全国 2501 の医療施設に 2022 年 2 月にアンケート依頼を送付し、2022 年 3 月～6 月に 1114 施設から回答を得て、回答内容を検討した。

（倫理面への配慮）

- 1～4 のいずれも、静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

- 1) 全施設全対象疾患では、2023 年 3 月時点で 3815 例の登録となり、3 年間で約 800 名を登録することができた。ドラベ症候群の登録は 13 名増えて 120 となった。
- 2) 十分な臨床情報が記入されている 105 名のうち、遺伝子変異は、SCN1A 異常 80 例、その他の SCN 異常 1 例、異常なし 12 例、未検査 12 例、不明 5 例であった。登録時年齢は、6 歳以下 47 例、7-12 歳 25 人、13-18 歳 16 例、

19-24歳 8例、25-30歳 4例、31歳以上 5例で、最高齢は38歳であった。ドラベ症候群は脳症、てんかん重積、突然死などにより平均寿命は短いと思われるが、成人例は小児例よりはるかに少なく、成人における診断の難しさが示唆された。けいれん性の発作（強直間代、強直、間代、二次性全般化）は85例で記載され、けいれん性発作の記載ないものでは焦点発作12例、欠神発作4例があった。発作の誘因は、けいれん性発作85例中、熱・入浴79例、光5例、図形4例、焦点発作12例中、熱・入浴9例、光1例、図形1例、欠神発作4例中、熱・入浴なし、光2例、図形2例であった。6歳以下では年単位から月単位の発作頻度が多いが、10-20歳では月単位から週単位と発作頻度が増加し、20歳以降では月単位へと減少傾向を示した。

静岡てんかん・神経医療センターで検査歴のあるドラベ症候群190名のMRI所見を検討し、16例に病変を認めたが（海馬硬化症10例、大脳皮質形成異常、脳室周囲異所性灰白質など各1-2例）、てんかんの病因とは考えられず、本症候群の除外診断項目に含まれるべきではないと考えられた。

3) ドラベ症候群の患者家族会を対象にてんかん重積状態の口腔治療液の有効性と安全性についてのアンケートを行ったところ、有効例は約80%であり、重篤な有害事象はなかった。重積の多い本症候群患者には使用しやすい薬剤である。

4) 全国2501病院に対してケトン食などのてんかん食に関するアンケートを行い（回答率は44.5%）、小児科医の少ないあるいはない病院で認知度が低く、入院を必要とするがてんかん食を提供できない例のあることが明らかとなった。

#### D. 考察

ドラベ症候群は4万人に一人の罹患率と考えており、成人では患者が少ないことを考慮しても日本全体で2000人近くの患者いると推定され、本症候群の実態を把握・調査するためにはレジストリの継続が必要と考えられる。特に成人例では診断が困難なことがあり、トランジション後に診療を担う成人てんかん担当医への本症候群の認知度の改善のための活動の強化が必要である。

遺伝子変異の明らかでない1-2割の患者では、全エクソーム検査や全ゲノム検査の普及により新たな原因遺伝子が明らかになることが期待される。脳MRIでは海馬硬化以外にも、稀に限局性皮質形成異常などを伴うことがあることがわかり、診断基準作成に際して留意する必要があると示唆された。

乳児期に多いけいれん性てんかん重積が学童期以降に減少する一方で、短いけいれんは増加傾向を示し、年齢によって治療方針を変える必要性が示唆された。

けいれん性のてんかん重積状態の家族によるミダゾラム口腔溶液は有用かつ安全であり、緊急入院やけいれん重積による後遺症を減らすためにも学校や施設職員、救急隊員も使用可能となることが望まれる。

てんかんの食事療法を行っている患者が、食事療法導入病院以外の医療施設で、リハビリ、外傷、急性感染症、てんかん以外の疾患など必要に応じて入院できるように、全国での管理栄養士へてんかん食の知識を普及し、対応できる医療施設の増えることが望まれる。そのためにはてんかん食に対する診療報酬上の改善も必要と考えられる。

#### E. 結論

ドラベ症候群のレジストリ継続を通して、1-2割は原因不明で、年齢によって変化する発作症状に対応して治療方針を変える必要があり、

病院外でのけいれん重積治療を家族だけでなく施設職員や救急隊員も行えるようにし、食事療法に対応できない医療施設を増やす方策の必要性が明らかとなった。今後これらの問題点の解決に取り組むとともに、新たな問題の掘り起こしを継続して行う必要がある。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Changuk Chung, Xiaoxu Yang, Taejeong Bae, Keng Ioi Vong, Swapnil Mittal, Catharina Donkels, H. Westley Phillips, Zhen Li, Ashley P. L. Marsh, Martin W. Breuss, Laurel L. Ball, Camilla Araújo Bernardino Garcia, Renee D. George, Jing Gu, Mingchu Xu, Chelsea Barrows, Kiely N. James, Valentina Stanley, Anna Nidhiry, Sami Khoury, Gabrielle Howe, Emily Riley, Xin Xu, Brett Copeland, Yifan Wang, Se Hoon Kim, Hoon-Chul Kang, Andreas Schulze-Bonhage, Carola A. Haas, Horst Urbach, Marco Prinz, David Limbrick, Christina A. Gurnett, Matthew Smyth, Shifteh Sattar, Mark Nespeca, David D. Gonda, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Robert Chen, Jin-Wu Tsai, Valerio Conti, Renzo Guerrini, Orrin Devinsky, Wilson A. Silva Jr, Helio R. Machado, Gary W. Mathern, Alexej Abyzov, Sara Baldassari, Stéphanie Baulac. Focal Cortical Dysplasia Neurogenetics Consortium & Brain Somatic Mosaicism Network and Joseph G Gleason. Comprehensive multi-omic profiling of somatic mutations in malformations of cortical development. *Nature Genet* 2023; 55: 209-220.

- 2) Yamamoto Y, Inoue Y, Usui N, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Therapeutic drug monitoring for rufinamide in Japanese patients with epilepsy: Focus on drug interactions, tolerability, and clinical effectiveness. *Ther Drug Monit* 2022; 44: 585-591.
- 3) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 2022; 24: 82-94.
- 4) 今井克美. フィンテプラへの期待と注意:セブルール. 日本てんかん協会 月刊「波」 2023; (3) : 16-17.
- 5) 今井克美. 夜驚症などの睡眠随伴症. てんかん診療実践ガイド. 高橋幸利編. 日本医事新報社. 東京. 2022; 51-54.
- 6) 石田倫也、飛野矢、今井克美. ケトン食療法の進歩. *日本臨床*2022; 80: 2013-2018.
- 7) 今井克美. ケトン食療法はてんかんに有効か? 小児科診療controversy. 金子一成 監修・編集. 中外医学社. 東京. 2022: 103-108.

##### 学会発表

1. Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Therapeutic

drug monitoring for perampanel: focus on efficacy and safety, 14th European Congress on Epileptology (ECE), 5 - 9 July 2022, Geneva.

2. 今井克美. てんかん食(ケトン食など)治療の現在地と今後の課題. シンポジウム

7: てんかんの栄養療法とサプリメント. 第55回日本てんかん学会学術集会.

2022/9/20-22 仙台市

3. 平田雅之、平野諒司、江村拓人、貴島晴彦、下野九理子、菅野彰剛、中里信和、露口尚弘、宇田武弘、芳村勝城、臼井直敬、今井克美、嶋原良仁、岡田豊治、長谷川史裕. 深層学習を用いたてんかん脳磁図の自動解析.

シンポジウム 15 てんかんの AI 診断. 第55回日本てんかん学会学術集会.

2022/9/20-22 仙台市

4. 若本裕之、牧野景、水本真奈美、濱田智子、大松泰生、今井克美. てんかん発作か否かの鑑別が困難な焦点強直発作重積症状を呈したアンジェルマン症候群の1例. 第55回日本てんかん学会学術集会. 2022/9/20-22 仙台市

5. 石田倫也、高橋幸利、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、山口解冬、山本吉章、今井克美. 脳炎・脳症後てんかんの発作予後に関連する臨床免疫学的検討: 髄液炎症性サイトカイン. 第55回日本てんかん学会学術集会. 2022/9/20-22 仙台市

6. 水谷聡志、高橋幸利、石田倫也、松丸重人、福岡正隆、美根潤、山口解冬、大谷英之、今井克美. 頭部外傷後てんかんの臨床免疫学的検討: 第1報 髄液 GluR 抗体とステロイドパルス療法. 第55回日本てんかん学会学術集会. 2022/9/20-22 仙台市

7. 山口解冬、福岡正隆、美根潤、大谷英之、池田浩子、今井克美、高橋幸利. 点頭てんかん 72 例のスパズムにおけるビガバトリ

ン市販後の長期発作予後. 第55回日本てんかん学会学術集会. 2022/9/20-22 仙台市

8. 芳村勝城、今井克美、高橋幸利. 抗てんかん薬の認知機能への影響. 第55回日本てんかん学会学術集会. 2022/9/20-22 仙台市

9. 今井克美. てんかんの食事療法: 優先すべき症例とその効果. 企画シンポジウム

16 てんかんの包括治療の考え方. 第64回日本小児神経学会学術集会. 2022/6/2-5 前橋市

10. 石田倫也、水谷聡、松丸重人、井田久仁子、福岡正隆、大松泰生、山口解冬、美根潤、大谷英之、池田浩子、小池敬義、渡辺陽和、今井克美、高橋幸利、高野亨子. 当院で経験した Christianson 症候群の2例の脳波所見と経過. 第64回日本小児神経学会学術集会. 2022/6/2-5 前橋市

11. 今井克美. 結節性硬化症の薬物治療 ~mTOR 阻害薬の役割. 結節性硬化症 Web セミナー. 2022/9/15 Web

12. 今井克美. 難治性てんかんに対するケトン食療法と再評価. 第4回阪神小児神経疾患研究会. 2022/9/10 Web

13. 水谷聡志、高橋幸利、宮下光洋、石田倫也、福岡正隆、美根潤、山口解冬、大谷英之、今井克美. 頭部外傷を契機に発症しステロイドパルスが奏功した infantile spasms の一例. 第77回静岡小児神経研究会. 2022/7/16 静岡市.

14. 臼井直敬、近藤聡彦、小川博司、井田久仁子、福岡正隆、大松泰生、美根潤、山口解冬、大谷英之、池田浩子、今井克美、高橋幸利. 小児てんかん根治手術 111 症例の発作転帰. 第45回日本てんかん外科学会 2022 年1月27-28日 大阪.

15. 山本吉章、今井克美、高橋幸利. CYP2C9 および CYP2C19 の遺伝子多型測定を基盤とし

たてんかん個別化薬物療法の取り組み. 第9  
回全国てんかんセンター協議会学総会（鹿児島  
島大会 2022）. 2022年3月5-6日. 鹿児島.

啓発にかかわる活動

1) 市民公開講座 「てんかん」における個  
別相談会

2023/1/15 静岡県沼津市

2022/11/27 静岡県浜松市

2022/10/16 静岡県静岡市

2) 特別支援学校

・岐阜県立恵那特別支援学校と恵那市内の小  
中学校. てんかんの基礎講義（医師）

2022/8/30

3) その他

・2023/3/18 静岡市心のバリアフリーイベン  
ト. てんかん啓発のブース出展. 静岡市青葉  
シンボルロード

・2022/3/1-11 静岡市心のバリアフリーイベ  
ント. てんかん啓発の展示. 静岡市庁舎。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を  
含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし